

Epikrisen von 15 Familien
und 31 Kindern mit angeborenen
kombinierten Immundefekten

Eva Pömp

*Less
München
19015*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554825_0070

Aus der Kinderklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. H.-B. Hadorn

Epikrisen von 15 Familien und 31 Kindern mit
angeborenen kombinierten Immundefekten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Eva Pömp
aus
Weilheim
1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. B. H. Belohradsky

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H.-B. Hadorn

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 28.11.1985

Meinen Eltern
Meinem Kurt mit Lina

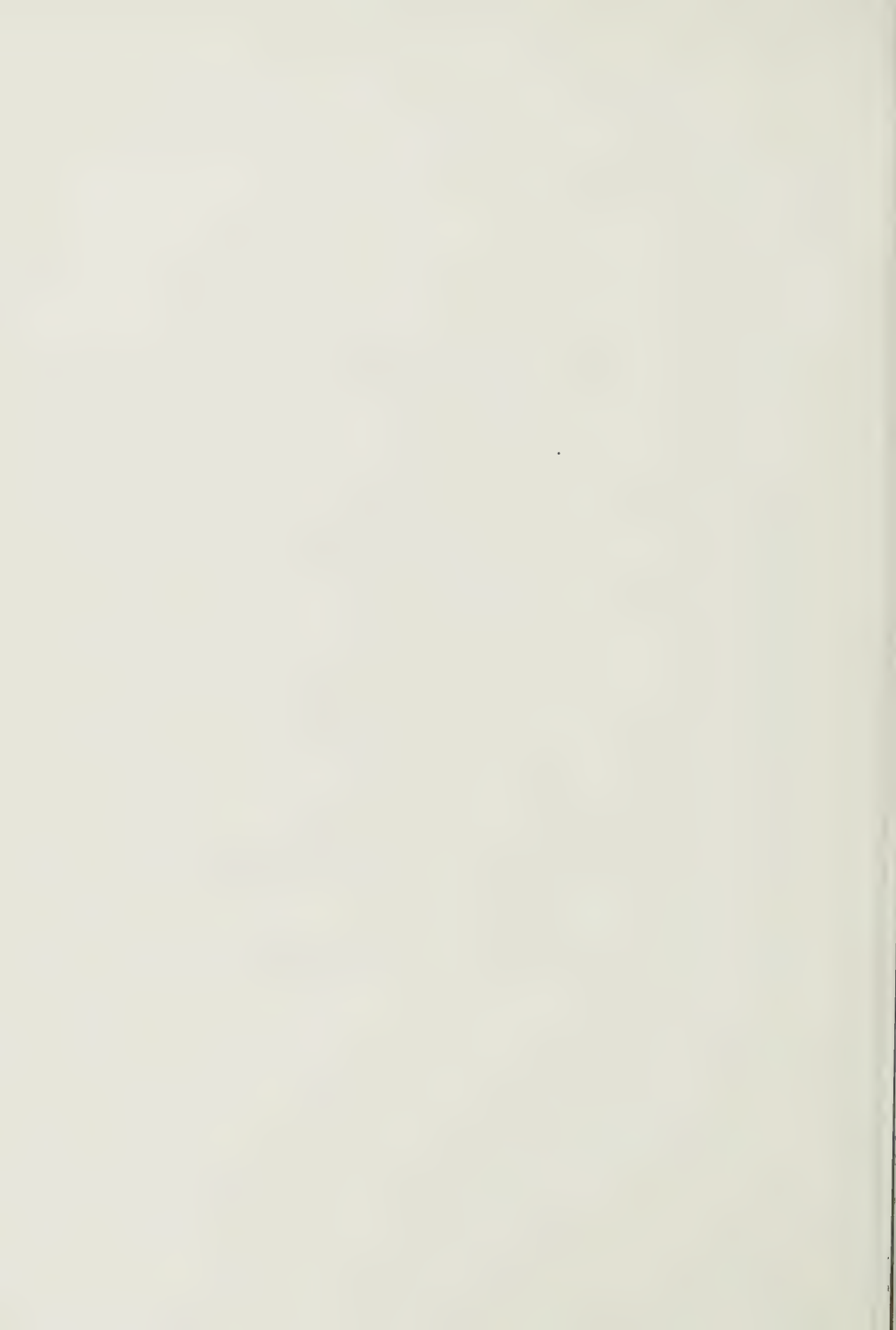
I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	
1.1. Zur Problematik der schweren kombinierten Immundefizienz	1
1.2. Fragestellung	5
2. <u>Material und Methoden</u>	
2.1. Material	6
2.1.1. Patientengut	6
2.2. Methoden	24
2.2.1. Auswahlkriterien	24
3. <u>Ergebnisse</u>	25
4. <u>Diskussion</u>	57
4.1. Vererbung	57
4.2. Pathologie	58
4.3. Klinik	59
4.4. Laborbefunde	60
4.5. Infektionserreger	62

	Seite
4.6. Diagnostische Möglichkeiten	63
4.7. Therapie und Prognose	65
5. <u>Zusammenfassung</u>	69
6. <u>Literaturverzeichnis</u>	71

A B K Ü R Z U N G E N

ADA	Adenosindesaminase
DNCB	Dinitrochlorobenzen
GvHR	"graft-versus-host"-Reaktion
HLA	human leucocyte antigen
MLC	mixed lymphocyte culture
PHA	Phytohämagglutinin
SCID	severe combined immunodeficiency (schweres kombiniertes Immun- defektsyndrom)
KMT	Knochenmarktransplantation



1. E I N L E I T U N G

1.1. Zur Problematik der schweren kombinierten Immun- defizienz

Die schwere kombinierte Immundefizienz (SCID), angeboren und in den meisten Fällen genetisch fixiert, ist gekennzeichnet durch einen fast vollständigen Ausfall des humoralen (B-Zellen) und zellulären (T-Zellen) Immunsystems (1,24,47). Damit verbunden ist eine ausgeprägte Lymphopenie und Thymusaplasie, bei der klassischen Form kommt es zusätzlich zu einem Immunglobulinmangel (47). Die Krankheit wird charakteristischerweise in den ersten drei Lebensmonaten klinisch manifest und endet bei vollständiger Ausprägung meist im 1. Lebensjahr tödlich (1,47).

Kennzeichnend für die SCID sind schwere, immer wiederkehrende Infektionen durch Bakterien, Viren und Pilze (1). Es kommt zusätzlich zu hartnäckigen Durchfällen und daraus resultierenden Gedeihstörungen des Säuglings und führt durch die Therapieresistenz früher oder später zur Klinikeinweisung (1).

GLANZMANN und RINIKER berichteten 1950 als erste über zwei Säuglinge mit Durchfällen, Candidiasis, Lymphopenie und vermindertem lymphatischen Gewebe (15). Sie nannten dieses Krankheitsbild "essentielle Lymphocytophthise".

Weiterführende Untersuchungen von TOBLER und COTTIER, auch an Geschwistern der o.g. Familie, zeigten eine Thymusdysplasie und Hypogammaglobulinämie (49). Ebenso wie

HITZIG und Mitarbeiter (25) bezeichneten sie das Fehlen der Hassalschen Körperchen im Thymus als krankheitstypisch. Den Vererbungsmodus betreffend wurden sowohl X-chromosomal - als auch autosomal-rezessive Erbgänge beschrieben (47). Der gleichzeitige Ausfall des humoralen und zellulären Abwehrsystems führte zu dem Begriff der "schweren kombinierten Immundefizienz".

Die Heterogenität der SCID trat im Laufe der Zeit durch neu entwickelte Bestimmungsmethoden immunologischer Parameter immer deutlicher hervor. So berichteten BRETTON et al. (6) und NEZELOF et al. (36) über Kinder mit völligem Verlust der zellulären Immunität und Antikörperproduktion in Verbindung mit normalen oder erhöhten Immunglobulinspiegeln (sogenanntes Nézelof-Syndrom).

GIBLETT et al. fanden eine Form der SCID, bei der das Fehlen der Adenosin-desaminase direkt oder indirekt als ursächlich anzusehen sei (14).

Tabelle 1 zeigt die derzeit gültige Einteilung des schweren kombinierten Immundefektsyndroms (IDS) nach der WHO-Klassifikation (51).

Die zelluläre und humorale Immunreaktion wird durch zwei Arten von Lymphozyten vermittelt, die aus einer gemeinsamen Knochenmarkstammzelle hervorgehen (23,30,50). Für die zelluläre Immunität sind die T-Lymphozyten verantwortlich, die embryonal durch Reifungsfaktoren im Thymus geprägt werden, und die teilweise spezielle Gedächtnisfunktion besitzen (20). Die humorale Immunität wird von B-Lymphozyten getragen, die wahrscheinlich unter dem Einfluß verschiedener lymphatischer Organe wie Tonsillen, Appendix, Darm (Peyersche Plaques) entstehen und über eine Differenzierung in Plasmazellen zur Immunglobulinsynthese befähigt sind (20,23).

Designation	Usual phenotypic expression					Presumed nature of basic defect	Inheritance
	Serum Ig	Serum antibodies	Circulating B-cells	Circulating T cells	CMV		
14. Combined immunodeficiency (CID) with low T-cell counts and T-cell defect	Near-normal or progressive decrease	Decreased	Normal	Decreased	Decreased	Unknown: defect involves T-cell differentiation	Unknown, AR
15. Purine nucleoside phosphorylase deficiency (PNP) ^a	Normal	Normal	Normal	Progressive decrease	Progressive decrease	T-cell defect from toxic metabolites due to enzyme deficiency	AR
16. Severe combined immunodeficiency (SCID) with adenosine deaminase deficiency (ADA)	Decreased	Decreased	Decreased	Decreased	Decreased	T-cell (and B-cell) defect from toxic metabolites due to enzyme deficiency	AR
17. Severe combined immunodeficiency (SCID) (A) Reticular dysgenesis	Decreased	Decreased	Decreased	Decreased	Decreased	Defective differentiation of T and B cells; lymphomysoid maturation defect	AR
(B) Low T- and B-cell numbers	Decreased	Decreased	Decreased	Decreased	Decreased	Lymphoid maturation defect in both T and B cells	AR or X-Linked
(C) Low T, normal B cell (Swiss)	Decreased	Decreased	Normal	Decreased	Decreased	Lymphoid maturation defect of both T and B cells	AR or X-Linked
(D) "Bare lymphocyte syndrome"	Decreased	Decreased	Decreased	Decreased	Decreased	Differentiation defect associated with HLA determinants on T and B cells	AR
18. ID with unusual response to EBV	Decreased after EBV infection in some	Decreased after EBV infection in some	Decreased after EBV infection in most	Normal	Normal	Unknown	X-Linked or AR

^a Characteristic associated features: (15) Purine nucleoside phosphorylase deficiency (PNP)—lymphatic atresia; mental retardation (in some); (16) SCID with ADA deficiency—dysostosis (some); (17) SCID (A) Reticular dysgenesis—aplastic anaemia; mental retardation; (18) SCID (B) Low T- and B-cell numbers—dysostosis (some); (19) SCID (C) Low T, normal B cell numbers (Swiss)—dysostosis (some); (20) ID with unusual response to EBV—fatal EBV infection (some); aplastic anaemia (some); lymphoproliferative disease (some).

Tab. 1 : Formen des schweren kombinierten Immundefektsyndroms (nach 51).

Ein angeborenes, völliges Versagen der zellulären und humoralen Immunabwehr, wie es beim SCID vorliegt, kann pathogenetisch verschiedene Ursachen haben. Da B- und T-Lymphozyten aus einer Stammzelle im Knochenmark hervorgehen (20,30,37), ist es denkbar, daß die Zahl der Stammzellen im Sinne einer Depression absolut vermindert ist und so zu wenig differenzierte Lymphozyten gebildet werden können (23,24,37,47). Die Störung kann auch auf der Ebene des Thymus und der lymphatischen Gewebe liegen, so daß trotz ausreichender Stammzellenzahl mangels "Reifungsfaktoren" die Lymphozyten nicht ausdifferenzieren können (13,20,23,37,45).

Weiterführende Untersuchungen zur Pathogenese des SCID zeigten, daß der bei einigen Patienten gefundene Mangel des Enzyms Adenosindesaminase (ADA) für die Krankheit verantwortlich ist (2,5,14,43). Ohne ausreichende ADA-Spiegel können B- und T-Lymphozyten nicht ausdifferenzieren (5), eine sekundäre Zerstörung immunkompetenter Zellen ist ebenfalls wahrscheinlich (24,37).

1.2. Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, die in einem Zeitraum von 6 Jahren im Dr. von Haunerschen Kinderspital der Universität München bekannten Fälle mit schwerer kombinierter Immundefizienz unter Berücksichtigung krankheitstypischer Merkmale auf Übereinstimmung zusammenzustellen und zu analysieren, um dadurch Rückschlüsse auf Frühdiagnose, Therapie, Prognose und genetische Beratungsmöglichkeiten ziehen zu können.

2. M A T E R I A L U N D M E T H O D E N

2.1. Material

2.1.1. Patientengut

Im Dr. von Haunerschen Kinderspital der Universität München sind 15 Familien bekannt, in denen bis zu 4 Geschwister an schwerer kombinierter Immundefizienz erkrankten.

Tabelle 2 gibt einen kurzen Überblick über die Daten der insgesamt 31 SCID-Fälle, die Abbildungen 1 bis 16 veranschaulichen die Stammbäume der dazugehörigen Familien.

Tabelle 2: Aufstellung der 15 Familien und deren 31 Kinder. Gleiche Fallnummern gelten für eine Familie.

Fallnummer	Name	geboren	gestorben
1a	K.T.	07.11.73	25.05.74
1b	K.M.	22.03.78	16.09.78
2	C.B.	19.06.70	28.11.71
3a	W.G.	20.12.69	lebt
3b	W.A.	20.01.72	27.07.72
4a	D.M.	25.12.71	08.02.72
4b	D.S.	26.06.76	15.09.76
5a	P.A.I	29.06.65	27.09.65
5b	P.A.II	23.05.66	07.12.66
5c	P.R.	14.09.74	29.04.75
6	D.S.	16.09.78	02.12.80
7	L.J.	09.01.77	05.08.77
8a	K.K.	31.05.66	23.04.67
8b	K.H.	26.04.67	23.12.67
8c	K.D.	01.03.71	08.10.71
8d	K.M.	18.01.76	lebt
9a	M.K.	26.05.80	15.01.81
9b	M.C.	02.04.82	lebt
10	H.M.	21.03.75	1982
11a	P.W.	12.04.79	1983
11b	P.U.	13.06.80	1982
12a	T.M.	19.07.74	20.01.77
12b	T.B.	09.12.78	29.09.80
13a	M.K.	15.07.70	07.12.70
13b	M.S.	24.10.75	lebt
13c	M.M.	22.03.79	lebt
13d	M.Sa.	16.07.82	lebt
14a	R.F.	24.10.67	01.05.68
14b	R.E.	27.02.69	lebt
14c	R.W.	27.02.69	lebt
15	R.I.	09.01.66	lebt

Abb. 1: Symbole des Stammbaums

	männliches Individuum		Zweieige Zwillinge		S.= Säugling(e)
	weibliches Individuum		Eineige Zwillinge		KMT = Knochenmark-verpflanzung
	Proband		Fehlgeburt		SSM = Schwangerschaftsmonat
	Elternpaar		Geschlecht unbekannt (oder ohne Belang)		Mo.= Monat(e)
	Verwandtenehe		Merkmalsträger bzw. erkrankt		Std.= Stunde(n)
	Geschwister		vermutlich erkrankt		
	Halbgeschwister		Abort		
	blutsverwandt				

Abb.2: Familie K.(Fallnummer 1a u.b)

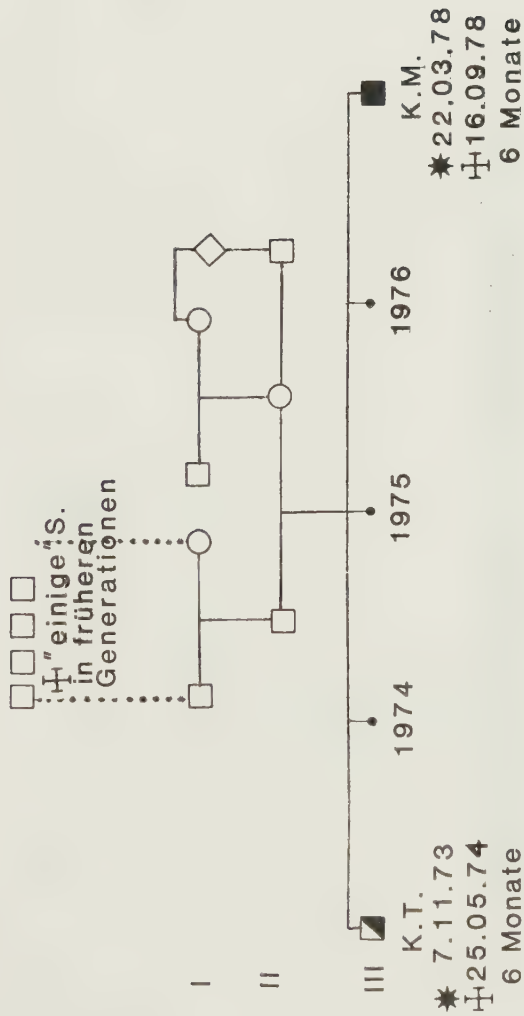
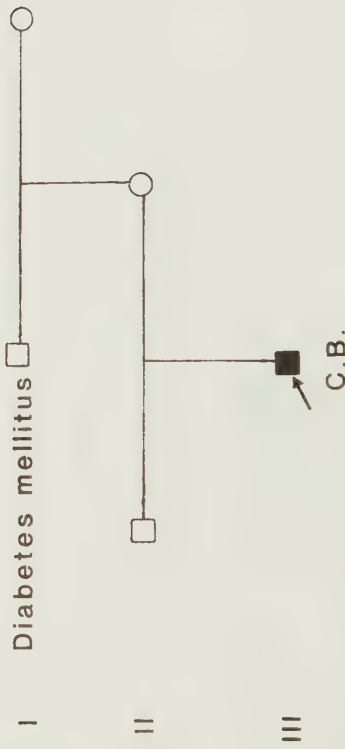


Abb.3: Familie C.(Fallnummer 2)



* 19.06.70
† 28.11.71
17 Monate

Abb.4: Familie W.(Fallnummer 3a u. b)

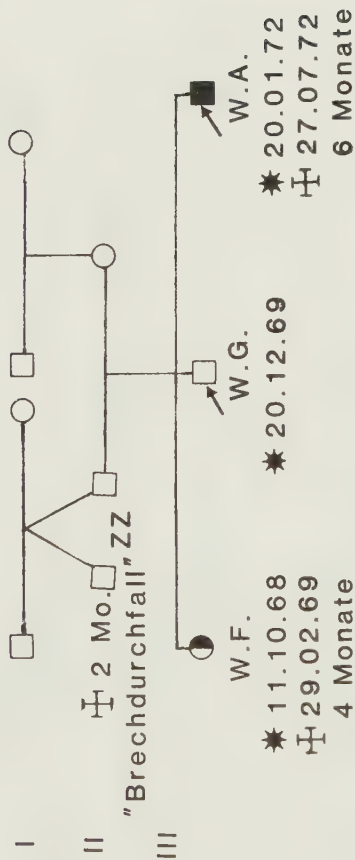


Abb.6: Familie P. (Fallnummer 5a,b u. c)

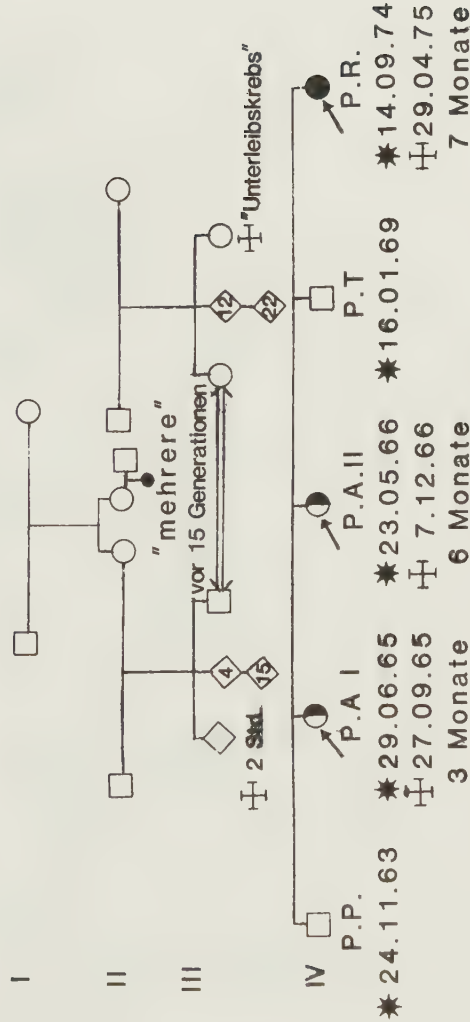


Abb. 7: Familie D. (Fallnummer 6)

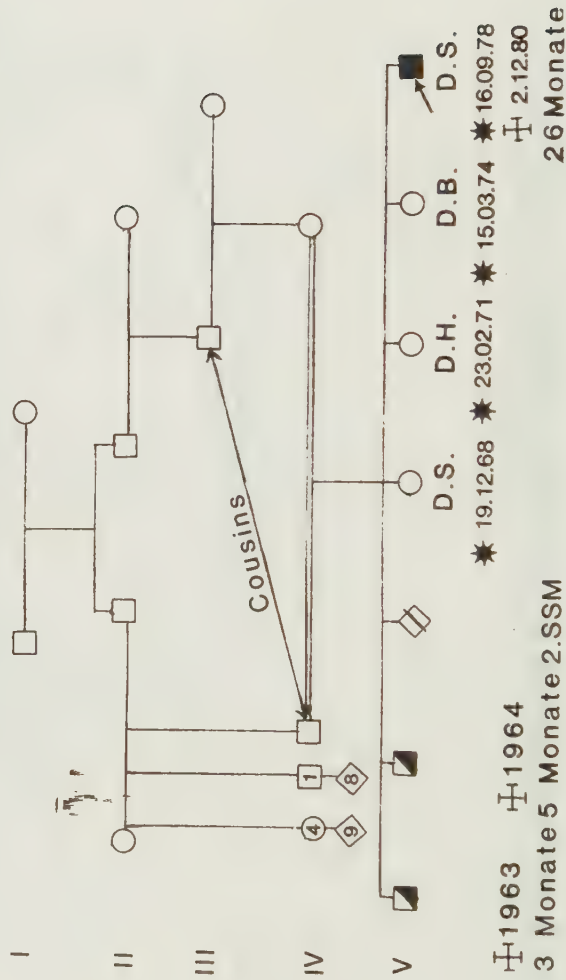


Abb. 10: Familie M. (Fallnummer 9 a u.b)

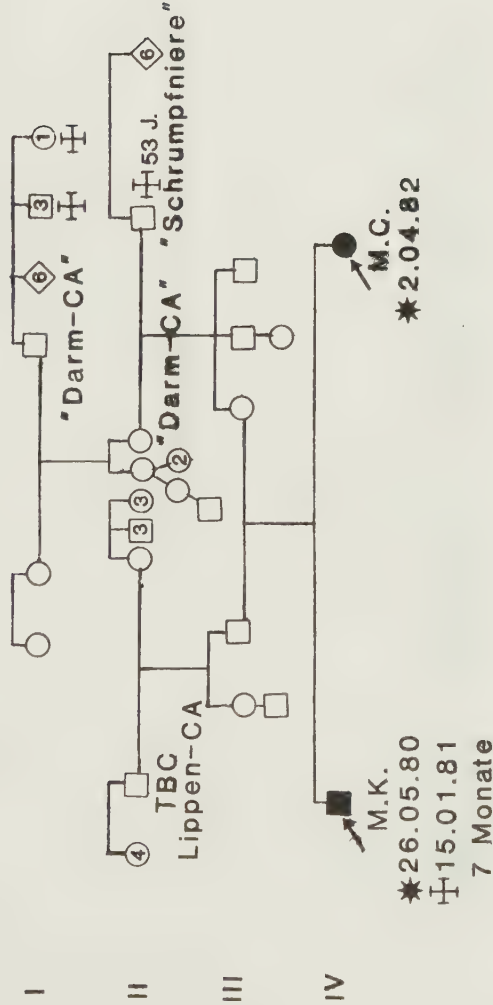


Abb. 11: Familie H. (Fallnummer 10)

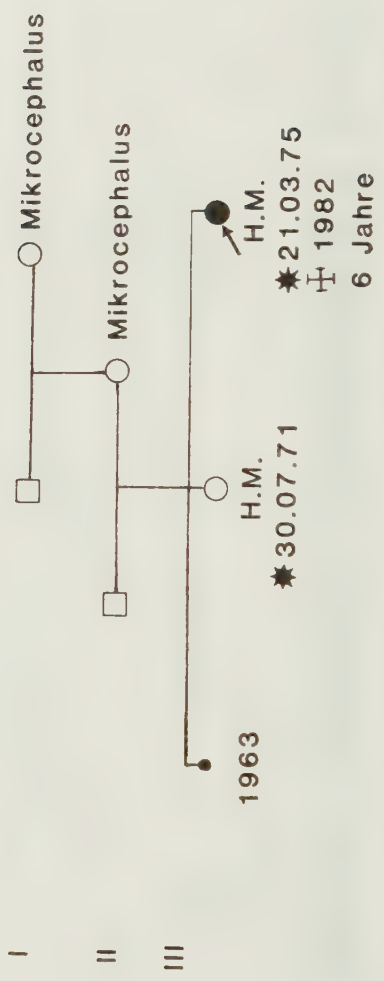


Abb. 12: Familie P. (Fallnummer 11 a u. b)

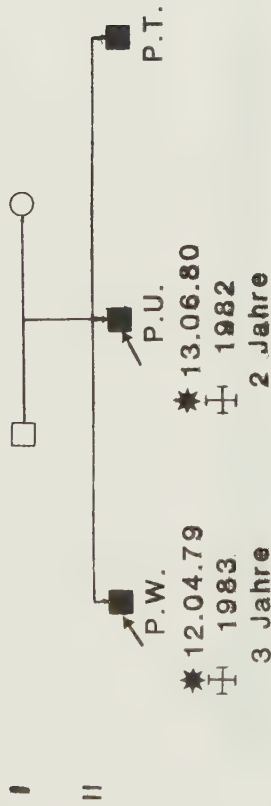


Abb. 13: Familie T. (Fallnummer 12a u.b)

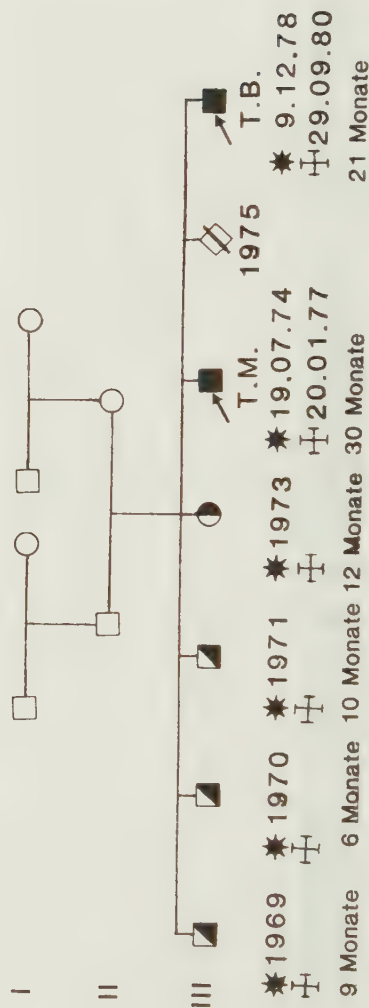


Abb.14: Familie M. (Fallnummer 13 a,b,c u.d)

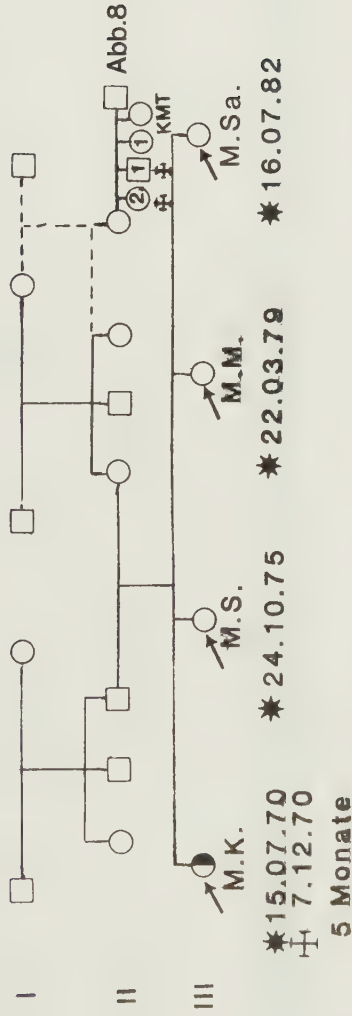


Abb.15: Familie R. (Fallnummer 14 a,b u.c)

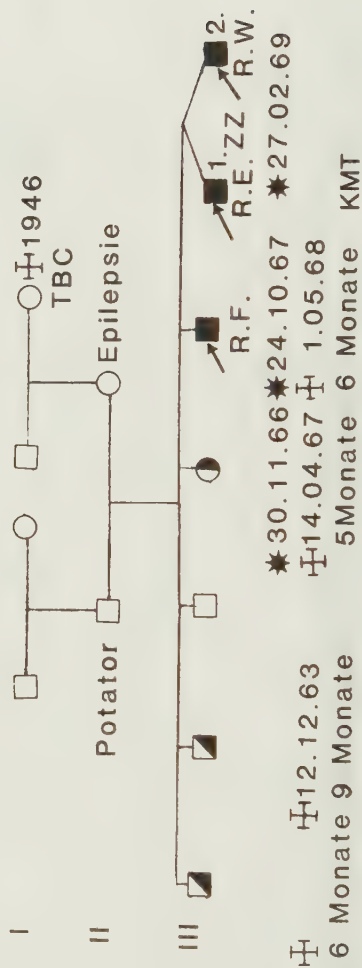
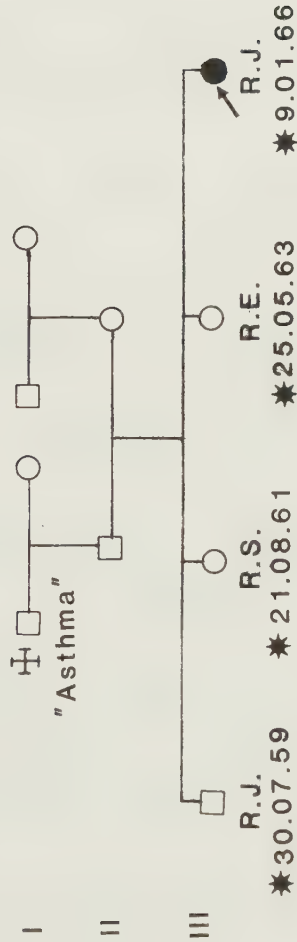


Abb. 16: Familie R. (Fallnummer 15)



2.2. Methoden

2.2.1. Auswahlkriterien

Jede Fall-Beschreibung zur SCID wurde nach folgenden Angaben untersucht:

1. Geschlecht
2. Familienanamnese
3. Alter bei Erkrankung
4. Überleben oder Tod des Patienten zum Zeitpunkt der Beschreibung einschließlich Lebens- bzw. Sterbealter
5. Todesursache
6. Einweisungs- bzw. endgültige Diagnose
7. Impfungen und Impfverlauf
8. Klinische Befunde (Röntgen, Infektionen, Aufnahmebefunde, Infektionsanamnese, Laborbefunde)
9. Therapie (symptomatisch und kausal)
10. Obduktionsbefunde

Aus der Gesamtheit der pro Fall erhaltenen Angaben wurde die absolute Häufigkeit der beschriebenen Merkmale bei 31 SCID-Fällen ermittelt und deren relative Häufigkeit bezogen auf die Zahl der Fälle mit konkreten Angaben zum Vorliegen des Merkmals errechnet.

Ob bei den Fällen ohne Angaben zum Vorkommen des fragten Merkmals dieses nicht untersucht bzw. diagnostiziert, nicht vorgelegen hat oder unerwähnt bleibt, ist nicht feststellbar. Daher ist die relative Häufigkeit des jeweiligen Merkmals nur auf die Zahl der Fälle mit konkreten Angaben (negativer oder positiver Befund) bezogen.

3. ER G E B N I S S E

Die Tabellen 3 bis 44 zeigen die Ergebnisse der Auswertung von 31 Fällen mit SCID.

Folgende Erklärungen seien den einzelnen Tabellen-Legenden vorangestellt:

Falls nicht anders angegeben, bezieht sich die relative Häufigkeit (Prozent) eines Merkmals (Geschlecht, Altersgruppe etc.) nur auf die Zahl der Fälle mit konkreten Angaben zum Vorkommen des Merkmals. Die Zahl der Fälle ohne diesbezügliche Angaben ist jeweils in der Tabellenlegende aufgeführt.

Das Vorkommen der Merkmale, die einen Sammelbegriff bezeichnen (klinische Befunde, Laborbefunde etc.) ist, bezogen auf die Gesamtzahl von 31 SCID-Fällen, in Tabelle 18,27 etc. als Übersicht dargestellt. In den Tabellen 13 bis 17 etc. werden die unter dem jeweiligen Sammelbegriff beschriebenen Befunde im einzelnen aufgeschlüsselt, wobei sich deren relative Häufigkeit auf die Zahl der merkmalspositiven Fälle und die Gesamtzahl der Befunde z.B. bezieht. Liegen mehrere Befunde pro Fall vor, so ist die Zahl der Befunde größer als die der Fälle.

Tabelle 3: Geschlechtsverteilung bei 31 SCID-Fällen mit Angabe des Geschlechts.

Geschlecht	Anzahl der Fälle	Prozent von 31 Fällen (%)
männlich	18	58
weiblich	13	42
	31	100

Tabelle 4: Verteilung der zum Zeitpunkt der Berichterstattung lebenden und verstorbenen SCID-Fälle bei insgesamt 31 Fällen mit diesbezüglichen Angaben.

	Anzahl der Fälle	Prozent von 31 Fällen (%)	Geschlecht	
			m. (%)	w. (%)
lebend	10	32	4 (40)	6 (60)
verstorben	21	68	14 (67)	7 (33)
	31	100	18 (58)	13 (42)

Tabelle 5: Altersverteilung von 10 noch lebenden SCID-Fällen (zum Zeitpunkt der Berichterstattung).

Altersgruppe	Anzahl der leb. Fälle	Prozent von 10 Fällen (%)
Neugeborenes	0	0
Säugling	2	20
Kleinkind	4	40
Schulkind	3	30
Adoleszent	1	10
	10	100

Definition der Altersgruppen:

Neugeborenes	:	1. Lebensmonat
Säugling	:	1. Lebensjahr
Kleinkind	:	2. bis 5. Lebensjahr
Schulkind	:	6. bis 14. Lebensjahr
Adoleszent	:	15. bis 24. Lebensjahr

Tabelle 6: Altersverteilung von 20 verstorbenen SCID-Fällen (zum Zeitpunkt der Berichterstattung).
Keine Angabe bei 1 Fall = 5% von 21.

Altergruppe	Anzahl der verst. Fälle	Prozent von 20 Fällen (%)
Neugeborenes	0	0
Säugling	15	75
Kleinkind	4	20
Schulkind	1	5
Adoleszent	0	0
	20	100

Tabelle 7: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Erkrankung bei 25 SCID-Fällen mit Angabe des Erkrankungsalters.

Keine Angaben bei 6 Fällen = 19% von 31.

Altersgruppe	Anzahl der Fälle	Prozent von 25 Fällen (%)
Frühformen	22	88
Spätformen	3	12
	25	100

Definition der Altersgruppen:

Frühformen : 8. Tag bis 6 Monate
Spätformen : 7 Monate bis 12 Monate

Tabelle 8: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Erkrankung bei 25 SCID-Fällen mit Angabe des Erkrankungsalters.

Keine Angaben bei 6 Fällen = 19% von 31.

Alter in Monaten	Anzahl der Fälle	Prozent von 25 Fällen (%)	<u>Geschlecht</u>	
			m. (%)	w. (%)
1-3	13	52	8(61)	5(39)
4-6	9	36	5(56)	4(44)
7-9	2	8	2(100)	0(0)
10-12	1	4	1(100)	0(0)
13-24	0	0	0(0)	0(0)
> 24	0	0	0(0)	0(0)
	25	100	16(64)	9(36)

Abk.: m. = männlich; w. = weiblich

Tabelle 9: Altersverteilung zum Zeitpunkt des Todes
bei 20 SCID-Fällen mit Angabe des Sterbe-
alters.

Keine Angabe bei 1 Fall = 5% von 21.(m.)

Alter in Monaten	Anzahl der Fälle	Prozent von 20 Fällen (%)	<u>Geschlecht</u>	
			m.(%)	w.(%)
1-3	3	15	2(67)	1(33)
4-6	6	30	4(67)	2(33)
7-9	5	25	3(60)	2(40)
10-12	1	5	0(0)	1(100)
13-24	2	10	2(100)	0(0)
> 24	3	15	2(67)	1(33)
	20	100	13(65)	7(35)

Abk.: m. = männlich; w. = weiblich

Tabelle 10: Art und Häufigkeit der bei 19 Fällen mit
SCID aufgetretenen Todesursache.

Keine Angaben bei 2 Fällen = 9% von 21.

Todesursache	Anzahl der Fälle	Prozent von 19 Fällen (%)
Pneumonie	16	84
Sepsis	3	16
	19	100

Tabelle 11: Art und Häufigkeit der Impfungen bei
17 SCID-Fällen.

Keine Angaben bei 14 Fällen = 45% von 31.

Impfungen	Anzahl	Prozent von 17 Fällen (%)	Prozent von 34 Impfungen (%)
BCG	10	59	29
Polio	9	53	26
Tetanus	7	41	21
Pertussis	2	12	6
Diphtherie	5	29	15
Pneumokokken	1	6	3
	34		100

Tabelle 12: Art und Häufigkeit des Impfverlaufs bei
9 BCG-geimpften SCID-Fällen.

Keine Angabe bei 1 Fall = 10% von 10.

Impfverlauf	Anzahl der Fälle	Prozent von 9 Fällen (%)
BCGitis	2	22
Hauttest neg.	5	56
Hauttest pos.	2	22
	9	100

Tabelle 13: Vorliegen des Thymusschattens im Röntgenbild bei 17 SCID-Fällen mit diesbezüglichen Angaben.

Keine Angaben bei 14 Fällen = 45% von 31.

Thymusschatten	Anzahl der Fälle	Prozent von 17 Fällen (%)
fehlend	9	53
kein ausgesprochener	2	12
fraglich	1	6
vorhanden	5	29
	17	100

Tabelle 14: Untersuchungsbefunde der Tonsillen bei

10 SCID-Fällen mit diesbezüglichen Angaben.

Keine Angaben bei 21 Fällen = 68% von 31.

Tonsillen	Anzahl der Fälle	Prozent von 10 Fällen (%)
fehlend	2	20
verkleinert	2	20
TE	1	10
vorhanden	4	40
vergrößert	1	10
	10	100

Abk.: TE = Tonsillektomie

Tabelle 15: Untersuchungsbefunde der Lymphknoten bei
22 SCID-Fällen mit diesbezüglichen Angaben.
Keine Angaben bei 9 Fällen = 29% von 31.

Lymphknoten	Anzahl der Fälle	Prozent von 22 Fällen (%)
nicht vergrößert tastbar	20	91
vergrößert tastbar	2	9
	22	100

Tabelle 16: Vorliegen von Hepatomegalie bei 23 SCID-
Fällen mit diesbezüglichen Angaben.
Keine Angaben bei 8 Fällen = 26% von 31.

Hepatomegalie	Anzahl der Fälle	Prozent von 23 Fällen (%)
ja	18	78
nein	5	22
	23	100

Tabelle 17: Vorliegen von Splenomegalie bei 24 SCID-Fällen mit diesbezüglichen Angaben.

Keine Angaben bei 7 Fällen = 23% von 31.

Splenomegalie	Anzahl der Fälle	Prozent von 24 Fällen (%)
ja	5	21
nein	19	79
	24	100

Tabelle 18: Art und Häufigkeit der bei 31 SCID-Fällen beschriebenen klinischen Befunde.

Art der klinischen Befunde	Anzahl	Prozent von 31 Fällen (%)	Prozent von 253 Befunden (%)
Soor	12	39	5
Exanthem	8	26	3
Dermatitis	9	29	3
Husten	16	52	6
Dyspnoe	5	16	2
bronchopneumonische Erkrankung	26	84	10
Diarrhoe	21	68	8
Erbrechen	14	45	6
Fieber(schübe)	14	45	6
Sepsis	6	19	2
Meningitis/ Enzephalitis	2	7	1
Dystrophie	11	36	4
Gedeihstörung	13	42	5
ORL	17	55	7
GvH-Reaktion	4	13	2
BCGitis	2	7	1
Lymphknoten nicht vergrößert tastbar	20	65	8
Tonsillen fehlend/ verkleinert	4	13	2
Thymusschatten fehlend/ fraglich/kein ausgesprochener	12	39	5
Hepatomegalie	18	58	7
keine Splenomegalie	19	61	7
	253		100

Abk.: ORL = Otorhinolaryngologie; GvH = graft-versus-host, Spender gegen Empfänger, Transplantat - Wirt

Tabelle 19: Art und Häufigkeit des ersten Krankheits-
symptoms bei 27 SCID-Fällen.

Keine Angaben bei 4 Fällen = 13% von 31.

Art des 1. Krank- heitssymptoms	Anzahl	Prozent von 27 Fällen (%)	Prozent von 57 Erstsympt. (%)
Soor	6	22	10
Exanthem	1	4	2
Dermatitis	2	7	3
Husten	1	4	2
Dyspnoe	0	0	0
Bronchopneumonie	0	0	0
Diarrhoe	9	33	16
Erbrechen	4	15	7
Fieber(schübe)	3	11	5
Sepsis	0	0	0
Meningitis	1	4	2
Dystrophie	1	4	2
Gedeihstörung	7	26	12
ORL	7	26	12
GvH-Reaktion	1	4	2
BCGitis	0	0	0
Gastroenteritis	1	4	2
Harnwegsinfektion	1	4	2
LK-Schwellung	1	4	2
Splenomegalie	1	4	2
bakterielle Infektion	4	15	7
virale Infektion	0	0	0
parasitäre Infektion	0	0	0
mycotische Infektion	6	22	10
	57		100

Anmerkung: Dabei zeigten die Patienten meistens mehrere
Merkmale als 1. Krankheitssymptom.

Abk.: LK = Lymphknoten

Tabelle 20: Bluttransfusionen bei 20 SCID-Fällen mit diesbezüglichen Angaben.

Keine Angaben bei 11 Fällen = 35% von 31.

Bluttransfusionen	Anzahl der Fälle	Prozent von 20 Fällen (%)
ja	13	65
nein	7	35
	20	100

Tabelle 21: GvH-Reaktion bei 10 SCID-Fällen auf Bluttransfusionen.

Keine Angaben bei 3 Fällen = 23% von 31.

GvH-Reaktion	Anzahl der Fälle	Prozent von 10 Fällen (%)
ja	4	40
nein	6	60
	10	100

Tabelle 22: Vorbestrahlung der Bluttransfusionen bei
4 SCID-Fällen mit einer GvH-Reaktion.

vorbestrahlte Bluttransfusionen	Anzahl der Fälle	Prozent von 4 Fällen (%)
ja	0	0
nein	0	0
k.A., ob bestrahlt oder unbestrahlt	4	100
	4	100

Abk.: k.A. = keine Angaben

Tabelle 23: Verteilung der lebenden und verstorbenen
SCID-Fälle bei 4 Fällen mit einer GvH-Reaktion.

GvH-Reaktion	Anzahl der Fälle	Prozent von 4 Fällen (%)
lebend	1	25
verstorben	3	75
	4	100

Tabelle 24: Transplantationen durchgeführt bei 31 SCID-Fällen mit diesbezüglichen Angaben.

Transplantation (Transplant.)	Anzahl	Prozent von 31 Fällen (%)	Prozent von 9 Transplant. (%)
Knochenmark	3	10	34
fetaler Thymus	2	6	22
fetale Leber	0	0	0
Gewebe(Haut)	2	6	22
Bakterien-Implantation (Bifidus)	2	6	22
	9		100

Tabelle 25: Begründung der nicht durchgeführten Knochenmarktransplantationen bei 28 SCID-Fällen = 90% von 31.

keine KM- Transplantation, da	Anzahl der Fälle	Prozent von 28 Fällen (%)
kein geeigneter Spender	5	18
keine Angaben	23	82
	28	100

Abk.: KM = Knochenmark

Tabelle 26: Art und Häufigkeit der Laborbefunde bei
31 SCID-Fällen mit diesbezüglichen Angaben.

Laborbefunde erniedrigt bis fehlend	Anzahl	k.A.	Anzahl von ... Fällen (%)
Gesamteiweiß	11	11	20(55)
γ -Globuline	18	8	23(78)
Ig G	18	6	25(72)
Ig A	18	6	25(72)
Ig M	15	6	25(60)
B-Zellen	9	16	15(60)
Leukozyten	17	3	28(61)
Lymphozyten, relativ	22	5	26(85)
Lymphozyten, absolut	22	5	26(85)
Lymphozyten- stimulation (ern.-fehlend)	15	14	17(88)
T-Zellen	12	16	15(80)
Hautteste	13	15	16(81)
Enzyme (ADA,NPH,PNP,INP,NP)	0	20	11(0)

Tabelle 27: Art und Häufigkeit der wichtigsten Laborbefunde bei 31 SCID-Fällen (erniedrigte bis fehlende Werte).

auffällige Laborbefunde(erniedrigt bis fehlend)	Anzahl	Prozent von 31 Fällen (%)	Prozent von 190 Laborbef. (%)
Lymphozyten, relativ	22	71	12
Lymphozyten, absolut	22	71	12
γ -Globuline	18	58	9
Ig G	18	58	9
Ig A	18	58	9
Leukozyten	17	55	9
Ig M	15	48	8
Lymphozytenstimulation	15	48	8
Hautteste neg.	13	42	7
T-Zellen	12	39	6
Gesamteiweiß	11	36	6
B-Zellen	9	29	5
	190		100

Tabelle 28: Art und Häufigkeit der bei 24 SCID-Fällen
beschriebenen bakteriellen Erregerisolate.
Keine Angaben bei 7 Fällen = 23% von 31.

Art der bakteriellen Erregerisolate (b.E.Isol.)	Anzahl	Prozent von 24 Fällen (%)	Prozent von 97 b.E.Isol. (%)
Staph. aureus	11	46	11
Klebsiellen	11	46	11
Mycobakt. tuberculosis	2	8	2
Pseudom.aer.(pyocyaneus)	12	50	13
E. coli	18	75	19
Enterokokken D	11	46	11
Staph.epidermidis(albus)	12	50	13
säurefeste Stäbchen ohne Angabe	2	8	2
Proteus	5	21	5
Streptokokken(nicht A)	5	21	5
Haem. infl.	4	17	4
Streptokokk. salivarius (vergrünend)	3	13	3
Pneumokokken	1	4	1
	97		100

Anmerkung: Dabei waren die Patienten meistens von mehreren
Bakterien befallen.

Abk.: Staph. = Staphylokokkus; Mycobakt. = Mycobakterium;
Pseudom.aer. = Pseudomonas aeruginosa; E. coli =
Escheria coli; Staph. = Staphylokokkus; Haem. infl. =
Haemophilus influenzae

Tabelle 29: Art und Häufigkeit der bei 9 SCID-Fällen beschriebenen viralen Erregerisolate.

Keine Angaben bei 22 Fällen = 71% von 31.

Art der viralen Erregerisolate (v.E.Isol.)	Anzahl	Prozent von 9 Fällen (%)	Prozent von 16 v.E.Isol. (%)
Herpes simplex-Virus	5	56	31
Varizellen-Virus	3	33	19
Masern-Virus	2	22	13
Hepatitis-Virus	1	11	6
Cytomegalie-Virus	3	33	19
Coxsackie-Virus Typ A	1	11	6
Rota-Virus	1	11	6
	16		100

Anmerkung: Dabei waren die Patienten meistens von mehreren Viren befallen.

Tabelle 30: Art und Häufigkeit der bei 17 SCID-Fällen beschriebenen Fungi und protozoenähnlichen Mikroorganismen.

Keine Angaben bei 14 Fällen = 45% von 31.

Art der Fungi/Protozoen (Protoz.)	Anzahl	Prozent von 17 Fällen (%)	Prozent von 19 Fungi/Protoz. (%)
Candida albicans	12	71	63
Pneumocystis carinii	7	41	37
	19		100

Anmerkung: Dabei waren 2 Patienten = 12% von 17 von beidem befallen

Tabelle 31: Art und Häufigkeit der auf Infektionen zurückzuführenden Erregerisolate bei 31 SCID-Fällen.

Art des Erregers	Anzahl	Prozent von 31 Fällen (%)	Prozent von 134 Erregerarten(%)
<i>Candida albicans</i>	12	39	9
<i>Pneumocystis carinii</i>	7	23	5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12	39	9
Klebsiellen	11	36	8
<i>E. coli</i>	18	58	13
<i>Staphylokokkus</i> (aureus und albus)	23	74	17
<i>Streptokokkus</i> (nicht A und salivarius)	8	26	6
<i>Haemophilus influenzae</i>	4	13	3
Enterokokken D	11	36	8
<i>Mycobakt. tuberculosis</i>	2	7	2
<i>Proteus</i>	5	16	3
Pneumokokken	1	3	1
säurefeste Stäbchen ohne Angabe	2	7	2
Herpes simplex-Virus	5	16	3
Varizellen-Virus	3	10	2
Masern-Virus	2	7	2
Hepatitis-Virus	1	3	1
Cytomegalie-Virus	3	10	2
Coxsackie-Virus Typ A	1	3	1
Rota-Virus	1	3	1
Vaccinia	0	0	0
BCG	2	7	2
	134		100

Tabelle 32: Art und Häufigkeit der Infektionen bei
31 SCID-Fällen.

Art der Infektion	Anzahl	Prozent von 31 Fällen (%)	Prozent von 52 Infektionen (%)
bakteriell	24	77	46
viral	9	29	17
parasitär	7	23	14
mycotisch	12	39	23
	52		100

Tabelle 33: Art und Häufigkeit der bei 31 SCID-Fällen
beschriebenen häufigsten Infektionen.

Art der Infektion (Infekt.)	Anzahl	Prozent von 31 Fällen (%)	Prozent von 139 Infekt. (%)
Otitis media	7	23	5
Mastoiditis	0	0	0
Sinusitis	2	7	1
Konjunktivitis	3	10	2
Rhinitis	12	39	9
Pharyngitis	6	19	4
Laryngotracheo- bronchitis	6	19	4
Bronchitis	15	48	11
Pneumonie	21	68	15
Soor	12	39	9
Exanthem	8	26	6
Dermatitis	10	32	7
ECGitis	2	7	1
Abszeß	1	3	1
Stomatitis	5	16	4
Gastroenteritis	17	55	12
Harnwegsinfektion	4	13	3
Enzephalitis	1	3	1
Meningitis	1	3	1
Sepsis	6	19	4
	139		100

Tabelle 34: Art und Häufigkeit der infektiösen Organerkrankungen bei 31 SCID-Fällen.

Art der Organerkrankung (Organerkr.)	Anzahl	Prozent von 31 Fällen (%)	Prozent von 93 Organerkr. (%)
Sinnesorgane	16	52	17
Respirationstrakt	26	84	28
Haut	21	68	23
Gastrointestinaltrakt	18	58	20
Harnwege	4	13	4
Gehirn	2	7	2
Systemisch	6	19	6
	93		100

Tabelle 35: Durchführung von Obduktionen bei 21 verstorbenen SCID-Fällen mit diesbezüglichen Angaben.

Obduktion	Anzahl der Fälle	Prozent von 21 Fällen (%)
ja	14	67
nein	2	9
k.A.	5	24
	21	100

Abk.: k.A. = keine Angabe

Tabelle 36: Art und Häufigkeit der bei 11 von 14 Fällen mit SCID aufgetretenen pathologischen Obduktionsbefunde des Thymus.

Keine Angaben bei 3 Fällen = 21% von 14.

Obduktions- befunde des Thymus	Anzahl	Prozent von 11 Fällen (%)	Prozent von 30 Thymusbef. (%)
Hypoplasie	8	73	27
kein sicherer Nachweis	2	18	7
Dysplasie	1	9	3
HK fehlen/ verkleinert	10	91	33
Lz./Lbl.-Ver- armung	7	64	23
verwaschene Rinden/Mark- grenze	2	18	7
	30		100

Abk.: Lz. = Lymphozyten; Lbl. = Lymphoblasten; HK = Hassalsche Körperchen; Thymusbef. = Thymusbefunde

Tabelle 37: Art und Häufigkeit der bei 11 SCID-Fällen aufgetretenen pathologischen Obduktionsbefunde der Leber.

Keine Angaben bei 3 Fällen = 21% von 14.

Obduktions- befunde der Leber	Anzahl	Prozent von 11 Fällen (%)	Prozent von 17 Leberbef. (%)
Leberzellver- fettung	8	73	47
Fettleber	1	9	6
GvH-Reaktion	1	9	6
Siderose	1	9	6
Cholestase	1	9	6
Ikterus	1	9	6
Granulome	1	9	6
Stauung	3	27	17
	17		100

Abk.: Leberbef. = Leberbefunde

Tabelle 38: Art und Häufigkeit der bei 10 SCID-Fällen aufgetretenen pathologischen Obduktionsbefunde der Milz.

Keine Angaben bei 4 Fällen = 29% von 14.

Obduktions- befunde der Milz	Anzahl	Prozent von 10 Fällen (%)	Prozent von 22 Milzbef. (%)
Hypoplasie	2	20	9
Dysplasie	1	10	5
Aplasie	1	10	5
Atrophie	1	10	5
akute Stauung	1	10	5
anämischer Infarkt	1	10	4
multiple Granulome	1	10	4
Hypoplasie der Milzfollikel (ohne Ausbildung von Keimzentren)	5	50	23
Pz.vereinzelt/fehlen	2	20	9
Lz.vereinzelt	3	30	13
lymphat. Aplasie	2	20	9
Atrophie/Hypoplasie der weißen Pulpa	2	20	9
	22		100

Abk.: Pz. = Plasmazellen; Lz. = Lymphozyten; lymphat. = lymphatisch(e); Milzbef. = Milzbefunde

Tabelle 39: Art und Häufigkeit der bei 11 SCID-Fällen aufgetretenen pathologischen Obduktionsbefunde der Lymphknoten.

Keine Angaben bei 3 Fällen = 21% von 14.

Obduktions- befunde der Lymphknoten	Anzahl	Prozent von 11 Fällen (%)	Prozent von 28 LK-Bef. (%)
Granulomatose	1	9	4
schwer verkäsende TBC	1	9	4
Lymphadenitis	1	9	4
Hypoplasie	5	46	18
Aplasie	2	18	7
keine LK	1	9	4
LK nur paraaortal	1	9	4
kleine LK	3	27	10
keine follikuläre Struktur	2	18	7
keine Follikel-u. Keimzentrenbildung	3	27	10
nur vereinzelte Lz.	4	36	14
keine Pz.	2	18	7
Granulome	2	18	7
	28		100

Abk.: LK = Lymphknoten; Lz. = Lymphozyten; Pz. = Plasmazellen; LK-Bef. = Lymphknotenbefunde

Tabelle 40: Art und Häufigkeit der bei 8 SCID-Fällen aufgetretenen pathologischen Obduktionsbefunde der Tonsillen.

Keine Angaben bei 6 Fällen = 43% von 14.

Obduktions- befunde der Tonsillen	Anzahl	Prozent von 8 Fällen (%)	Prozent von 10 Tonsillen- Bef. (%)
Aplasie	4	50	40
Hypoplasie	3	38	30
klein	1	13	10
wenig Lz.	2	25	20
	10		100

Abk.: Lz. = Lymphozyten; Tonsillen-Bef. = Tonsillennebefunde;
Appendix-Bef. = Appendixbefunde; Nest. = Nester

Tabelle 41: Art und Häufigkeit der bei 7 SCID-Fällen aufgetretenen pathologischen Obduktionsbefunde der Appendix.

Keine Angaben bei 7 Fällen = 50% von 14.

Obduktions- befunde der Appendix	Anzahl	Prozent von 7 Fällen (%)	Prozent von 8 Appendix-Bef. (%)
Hypoplasie	4	57	50
Aplasie der Lymphfollikel	1	14	13
kein lymphati- sches Gewebe	1	14	12
vereinzelt Lz.-Nest.	2	29	25
	8		100

Tabelle 42: Art und Häufigkeit der bei 10 SCID-Fällen aufgetretenen pathologischen Obduktionsbefunde des Darmes.

Keine Angaben bei 4 Fällen = 29% von 14.

Obduktions- befunde des Darmes	Anzahl	Prozent von 10 Fällen (%)	Prozent von 15 Darmbef. (%)
kein lymphatisches Gewebe vorhanden	2	20	13
Hypoplasie des lymphatischen Gewebes	2	20	13
totale Zottenatrophie	1	10	6
Hypoplasie der Darm- follikel	1	10	7
Aplasie der Peyerschen Plaques	4	40	27
Aplasie der Lymphfol- likel	1	10	7
Lymphfollikel klein u. Lz.-arm	1	10	7
keine Pz.	1	10	7
part. Zottenatrophie	1	10	6
Hypoplasie der Peyer- schen Plaques	1	10	7
	15		100

Abk.: Lz. = Lymphozyten; Pz. = Plasmazellen; u. = und;
part. = partielle; Darmbef. = Darmbefunde

Tabelle 43: Art und Häufigkeit der bei 11 SCID-Fällen aufgetretenen Pneumonien laut Obduktionsbefund.
Keine Angaben bei 3 Fällen = 21% von 14.

Pneumonien laut Obduktionsbefund	Anzahl der Fälle	Prozent von 11 Fällen (%)
Pn.c.-Pneumonie	6	55
Riesenzell-Pneumonie(Masern)	1	9
Pneumonie	2	18
chronische Pneumonie	1	9
Broncho-Pneumonie	1	9
	11	100

Abk.: Pn.c. = Pneumocystis carinii

Tabelle 44: Art und Häufigkeit der am häufigsten aufgetretenen pathologischen Obduktionsbefunde bei 14 obduzierten SCID-Fällen.

auffällige Obduktions- befunde(Obd.-Bef.)	Anzahl	Prozent von 14 Fällen (%)	Prozent von 88 Obd.-Bef. (%)
HK fehlen/ verkleinert(im Thymus)	10	71	12
Thymushypoplasie	8	57	9
Lz./Lbl.-Verarmung(im Th.)	7	50	8
Leberzellverfettung	8	57	9
Stauungsleber	3	21	3
Hypoplasie der Milz- follikel(ohne Ausbildung von Keimzentren)	5	36	6
vereinzelt Lz.(in der Milz)	3	21	3
LK-Hypoplasie	5	36	6
vereinzelt Lz.(in LK)	4	29	5
kleine LK	3	21	3
keine Follikel- und Keimzentrenbildung(in LK)	3	21	3
Tonsillenaplasie	4	29	5
Tonsillenhypoplasie	3	21	3
wenig Lz.(in Tonsillen)	2	14	2
Appendixhypoplasie	4	29	5
vereinzelt Lz.-Nester (in der Appendix)	2	14	2
Aplasie der Peyerschen Plaques(im Darm)	4	29	5
kein lymphatisches Gewe- be vorhanden(im Darm)	2	14	2
Hypoplasie des lymphati- schen Gewebes(im Darm)	2	14	2
Pn.c.-Pneumonie	6	43	7
	88		100

4. DISKUSSION

4.1. Vererbung

Das SCID ist ein angeborenes Leiden mit schwerem Krankheitsverlauf und hoher Inzidenzrate (37). Die autosomal-rezessive Vererbung und der X-chromosomale Erbgang gelten als gesichert, sporadische Fälle sind selten (3,13, 21,30,45). Der ADA-Mangel wird ebenfalls autosomal-rezessiv vererbt (24,30).

Bei der autosomal-rezessiven Vererbung sind Buben und Mädchen einer Generation gleichermaßen betroffen, die heterozygoten Merkmalsträger (Eltern) phänotypisch gesund (22). Es besteht häufig Konsanguinität (24).

Der X-chromosomale Erbgang, bei dem ausschließlich das männliche Geschlecht betroffen ist, kann meistens erst durch exakte Familienanamnese nachgewiesen werden, da hier bekanntlich Generationen übersprungen werden (22) (siehe Abb. 1 bis 16, S. 8 bis 23).

Aufgrund der beiden Vererbungstypen ist insgesamt das männliche Geschlecht deutlich bevorzugt betroffen, was wir mit 18 männlichen und 13 weiblichen Patienten bestätigen können (siehe Tab. 3, S. 26).

Einzig beim ADA-Mangel-SCID ist es derzeit zuverlässig möglich, heterozygote Überträger anhand erniedrigter ADA-Spiegel zu erkennen (22).

4.2. Pathologie

Eine Thymusdysplasie und die Verminderung des gesamten lymphatischen Gewebes gehören obligatorisch zum SCID (1,24,30,45). Der Funktionsverlust des lymphatischen Gewebes kommt histologisch durch fehlende Keimzentren, Lymphozyten, Plasmazellen und pathologische Gewebsstrukturen zum Ausdruck (1,22,45) (siehe Tab. 44, S. 56).

Unter insgesamt 11 durchgeführten Obduktionen fanden wir in acht Fällen eine Thymushypoplasie, einmal eine Dysplasie, in den restlichen zwei Fällen konnte das Thymusgewebe nicht sicher dargestellt werden. Hassalsche Körperchen wurden vereinzelt beobachtet (siehe Tab. 36, S. 49). Das lymphatische Parenchym der Lymphknoten war im Sinne einer Hypoplasie (5 Fälle), einer Aplasie (2 Fälle) bzw. einer Verkleinerung (3 Fälle) verändert, mit nur vereinzelt Lymphozyten (4 Fälle), Fehlen von Plasmazellen (2 Fälle), fehlender Follikel- und Keimzentrenbildung (3 Fälle). In einem Fall konnten nur paraaortal Lymphknoten entdeckt werden, einmal fehlten sie gänzlich (siehe Tab. 39, S. 52). Das übrige lymphatische Gewebe (Tonsillen, Appendix, Peyersche Plaques) wies die gleichen Veränderungen auf (siehe Tab. 40 bis 42, S. 53 und 54). Die Milz war in der Regel nicht vergrößert (siehe Tab. 38, S. 51). In acht Fällen lag der diagnostizierten Hepatomegalie eine Leberzellverfettung zugrunde, dreimal wurde eine Stauungsleber festgestellt (siehe Tab. 37, S. 50).

Das Fehlen der Hassalschen Körperchen, einer typischen Gewebestruktur des Thymus, ist aufgrund neuer Ergebnisse nur bedingt als pathognomonisches Krankheitszeichen zu werten (18). So konnte gezeigt werden, daß mehrere histologische Thymusmuster (einfache Dysplasie; Dyspla-

sie mit erhaltener Rinden-Mark-Grenze; Pseudoglandulärer Aufbau; Atrophie) das SCID prägen, wobei beim atrophischen Typ sowohl Hassalsche Körperchen als auch Lymphozyten vorkommen können (18). Beim ADA-Mangel-SCID ist es wahrscheinlich, daß nicht ein fester immunologischer Status besteht, sondern Veränderungen im Sinne einer Involution vorherrschen (18).

4.3. Klinik

Die Krankheit kommt meist nach unauffälliger Schwangerschaft, Geburt und Neonatalperiode in den ersten Lebenswochen und -monaten zum Ausbruch (1,22,23,47). Eigenen Beobachtungen zufolge traten über 90% der Erkrankungen in den ersten 6 Lebensmonaten auf, wobei ein Maximum zur Zeit der physiologischen Hypogammaglobulinämie (1. Trimenon) registriert wurde (siehe Tab. 7 und 8, S. 29 und 30). HITZIG und Mitarbeiter konnten jedoch nachweisen, daß zwischen Krankheitsausbruch und sinkenden Immunglobulinspiegeln kein Kausalzusammenhang besteht (22).

Anfangs steht die hohe Infektanfälligkeit im Vordergrund. Betroffen sind vornehmlich die Haut und Schleimhäute, der Respirations- und Gastrointestinaltrakt (1,22,23,47). Oft steht ein pertussoider Husten als Zeichen einer Pneumonie als Erst- und Frühsymptom im Vordergrund (24). Die Infektionen werden durch Bakterien, Viren, Pilze und Protozoen verursacht (1). Schwere Durchfälle sind fast obligatorisch, nach kurzer Zeit führen sie zu deutlichen Gedeihstörungen des Säuglings (1,47) (siehe Tab. 19 und 32, S. 37 und 46).

Von 31 eigenen Patienten hatten 26 eine Infektion der un-

teren Luftwege, 21 eine Hautinfektion, in 18 Fällen kam es zu gastrointestinalen Symptomen, bei 16 Patienten lag eine Infektion der oberen Luftwege vor. Einmalig wurden Meningitis und Enzephalitis beobachtet (siehe Tab. 33 und 34, S. 47 und 48).

Zu den Erkrankungen und Symptomen des Respirationstrakts gehörten Husten, Dyspnoe, Infektion der oberen Luftwege und bronchopneumonische Infektionen. Gastrointestinal wurden Durchfall und Erbrechen mit Gedeihstörungen beobachtet. An der Haut kam es vornehmlich zu Candidainfektionen, aber auch zu Dermatitis und Exanthemen anderer Genese. In der Hälfte der Fälle kam es zu intermittierenden Fieberschüben, sechsmal zeigte sich ein septisches Krankheitsbild (siehe Tab. 18, S. 36).

Auffallend war bei der körperlichen Untersuchung, daß trotz schwerstem Krankheitsbild in über 90% der Fälle weder Lymphknoten noch die Milz in 79% tastbar vergrößert waren, und in 78% eine Hepatomegalie vorlag. Bezüglich der Tonsillen lag kein einheitliches Ergebnis vor, von 10 Patienten hatten 4 nachweisbar verkleinerte oder fehlende Tonsillen (siehe Tab. 14 bis 17, S. 33 bis 35).

Die Auswertung von 17 Röntgenbildern des Retrosternalraumes zeigte in 9 Fällen keinen erkennbaren Thymusschatten, in 3 Fällen war er nicht sicher nachweisbar, nur in 5 Fällen war er eindeutig zu identifizieren (siehe Tab. 13, S. 33).

4.4. Laborbefunde

Die Serumimmunglobuline sind - wie zu erwarten - sehr niedrig oder nicht meßbar (1,23,24,47,48). Auch in unserem

Patientengut waren die Gamma-Globuline, IgG, IgA und IgM in den meisten Fällen erniedrigt bis fehlend (siehe Tab. 26 und 27, S. 41 und 42). Die Bestimmung des IgG ist erst im zweiten Trimenon zuverlässig möglich, da diaplazentar übertragenes IgG der Mutter bis zum Ende der physiologischen Hypogammaglobulinämie nachweisbar sein kann (20). IgM und IgA werden nicht übertragen; sie werden ebenso wie IgG durch Kontakt mit der mikrobiellen Umgebung nach und nach gebildet (20). Zuverlässiges Kriterium einer normalen B-Zellfunktion stellt zum Zeitpunkt der Hypogammaglobulinämie der Nachweis der beginnenden körpereigenen IgA- und IgM-Produktion des Neugeborenen dar (3).

Bei vielen Patienten kommt es zu einer Leukopenie durch eine absolute Lymphopenie (1,3,24,30,47), eine normale Lymphozytenzahl schließt jedoch die Erkrankung nicht aus (1,3). Übereinstimmend herrscht die Ansicht, daß die Lymphopenie einen variablen und nicht pathognomonischen Laborwert darstellt, der weder mit der Schwere noch mit dem Verlauf der Krankheit korreliert (1,24,30,47). Eigene Untersuchungen von 31 Fällen mit SCID zeigten bei 22 eine Lymphopenie, bei vier war der Wert normal, bei fünf gab es keine diesbezüglichen Angaben (siehe Tab. 26, S. 41).

Nähere Untersuchungen zeigen eine Verarmung kleiner Lymphozyten, wobei blastenähnliche Typen normal bis erhöht sein können und so die Lymphopenie der B- und T-Lymphozyten überdecken (22). Die Bestimmung der B- und T-Lymphozyten im Speziallabor zeigt einen fast völligen Verlust der T-Lymphozyten, die B-Lymphozyten können fast normale Werte aufweisen (1,24). Eine spezifische Antikörperproduktion findet jedoch nicht statt (1,24) (siehe Tab. 26, S. 41).

In vitro ist die Reaktion der Lymphozyten auf mitogene Stimuli wie PHA, spezifische Antigene, Concanavalin A,

Pokeweed Mitogen etc. kaum meßbar oder fehlend (1), was auch wir bei 15 Patienten bestätigen können. Als Zeichen für eine fehlende zelluläre Immunreaktion bleiben alle intrakutanen Hautteste ebenso wie die Immunisierung mit starken Antigenen negativ (24) (siehe Tab. 26 und 27, S. 41 und 42).

Beruht das SCID auf einem ADA-Mangel, wie es in einem Drittel der autosomal-rezessiv vererbten Fälle vermutet wird (1), so ist die Aktivität des Enzyms in den Erythrozyten nicht meßbar (24,47). Heterozygote Träger haben einen signifikant erniedrigten ADA-Spiegel im Vergleich zur Normalpopulation (24). Unter unseren Patienten konnte kein Fall von ADA-Mangel-SCID entdeckt werden, eingeschränkt durch fehlende Angaben bei 20 der 31 Patienten (siehe Tab. 26, S. 41).

4.5. Infektionserreger

Die Störung der zellulären Immunabwehr kommt unter anderem durch fast unbeeinflussbare Infektionen mit Viren, Pilzen und Protozoen zum Ausdruck (3,17), verbunden mit hoher Morbiditäts- und Mortalitätsrate (29). Häufige virale Erreger in unserem Patientengut waren das Herpes simplex-, Varizellen-, Cytomegalie- und Masernvirus, wie es auch von anderen Autoren beschrieben wird (24,47). Unter den Pilzinfektionen wurden vor allem solche mit *Candida albicans* beobachtet. Die im Verlauf der Krankheit fast immer auftretende interstitielle Pneumonie wird meist durch *Pneumocystis carinii* verursacht (1,20,24,30). Post mortem fanden wir in sechs von elf Fällen eine durch *Pneumocystis carinii* ausgelöste Pneumonie, einmal eine Riesenzellpneumonie bei Masernerkrankung (siehe Tab. 29 bis 32,

S. 44 bis 46; Tab. 43, S. 55).

Der B-Zelldefekt äußert sich vornehmlich durch Infektionen mit Bakterien wie Pneumokokken, Streptokokken, Haemophilus influenzae, Meningokokken und Pseudomonas aeruginosa (17). Die von uns nachgewiesenen Erreger waren E. coli, Pseudomonas aeruginosa, Staphylokokkus epidermidis und aureus, Klebsiellen und Enterokokken (siehe Tab. 28, S. 43).

In einigen Fällen kam es bei unseren Patienten zu septischen Zustandsbildern, die nachweislich von Klebsiellen, E. coli, Cytomegalieviren und Pseudomonas aeruginosa ausgelöst wurden (siehe Tab. 33, S. 47).

4.6. Diagnostische Möglichkeiten

Ist der Verdacht einer Immunmangelerkrankung geäußert, so sollte nicht gezögert werden, den Säugling umgehend in einer Spezialklinik vorzustellen, um zum Wohle des Kindes rasch eine Diagnose stellen und therapeutische Schritte einleiten zu können (3,32,39).

Knochenmarktransplantationen (KMT), die an einem chronisch oder rezidivierend infizierten Säugling durchgeführt werden, sind trotz bester Vorbereitung häufig wenig erfolgreich (4).

Der ungeklärte Tod eines Säuglings in einer Familie oder in der Verwandtschaft kann einen Hinweis auf einen vererbten Immundefekt geben (32). Daher ist im Verdachtsfall die Erstellung einer lückenlosen Familienanamnese unbedingt zu fordern (32). Ist eine Immunmangelerkrankung in der Fami-

lie bekannt, so wären für ein Kind die Kaiserschnittentbindung mit nachfolgender Betreuung in einer Isolierbetteneinheit optimale Bedingung (20,32,38), bis nach endgültiger Diagnosestellung die Therapie eingeleitet werden kann (32).

Ist in der Familie ein erkranktes Kind vorhanden, sollte bei erneutem Kinderwunsch eindringlich auf das Wiederholungsrisiko hingewiesen werden, da je nach Erbgang bis zu 50% der nachfolgenden Geschwister erkranken können (24,32). Auch sollte man nachdrücklich klarstellen, daß die Vererbung über phänotypisch gesunde, heterozygote Merkmalsträger erfolgt (22).

Beim durch ADA-Mangel ausgelösten SCID ist die pränatale Diagnostik möglich und sollte im Verdachtsfall immer durchgeführt werden (22). Heterozygote Träger haben eindeutig erniedrigte ADA-Spiegel in den Erythrozyten, die etwaige Erkrankung eines Feten kann durch Fruchtwasserpunktion untersucht werden (22). Fortschritte in der Pränatal-Diagnostik lassen vermuten, daß künftig alle Formen des SCID durch Untersuchung des fetalen Blutes (Fetoskopie) bestimmt werden können (34).

Der Verdacht einer Immunmangelerkrankung muß immer dann geäußert werden, wenn ein Säugling innerhalb der ersten sechs Lebensmonate an rezidivierenden Infektionen, Durchfällen oder hartnäckiger Candidiasis leidet, die therapieresistent sind und zu deutlichen Entwicklungsstörungen des Kindes geführt haben (3,22,39).

Anläßlich einer Tagung (National Institute of Health, Bethesda, Maryland, USA) wurden ausführlich die Kriterien zur Diagnosestellung des SCID erarbeitet (38). Diese sind unter anderem: Familiarität, fehlender Thymusschatten bei

der Geburt, fehlende Lymphknoten und Tonsillen im Alter von sechs Monaten, keine Antikörperbildung nach Impfung, ADA-Mangel, niedrige Immunglobulinspiegel und Lymphopenie, obwohl auch Fälle mit normaler Lymphozytenzahl beschrieben wurden (38).

Auf Lymphknotenbiopsien oder Rektumschleimhautbiopsien und Hauttransplantationen sollte wegen der hohen Infektionsgefahr zugunsten nicht invasiver Verfahren verzichtet werden (22). Wichtig ist der Nachweis von negativer PHA-Stimulierung der Lymphozyten, Negativität der MLC und des DNCB-Testes (38).

4.7. Therapie und Prognose

Die erfolgversprechendste kausale Therapie eines SCID ist die Knochenmarkstransplantation (KMT) (12,19,33,40,44). Der Erfolg hängt direkt vom HLA-Typ des Spenders ab (16), optimal wären HLA-Identität und MLC-Negativität (16,22,39), wie es bei 25% der Geschwister eines Patienten vorkommt (22,39). Ist, wie so häufig, kein geeigneter Spender in der Familie vorhanden, kann die Transplantation HLA-D- und MLC-negativen Knochenmarks versucht werden (4,35), der therapeutische Erfolg liegt dabei unter 40% (16). Transplantationsversuche mit HLA-D-identischem, MLC-negativem Knochenmark eines nicht verwandten Spenders waren anfangs erfolgreich mit nur leichter "graft-versus-host"-Reaktion, der Patient verstarb aber einen Monat später an den Folgen einer Cytomegalievirusinfektion (27). Eine therapeutische Alternative ist neuerdings die KMT mit haploidentischem, MLC-inkompatiblem Knochenmark eines Elternteils, wenn vorher durch das von O'REILLY und Mitarbeitern (42) entwickelte Verfahren die fremden T-Lymphozyten eliminiert

werden. Die bis heute erreichte Anzahl immunologischer Restitutionen sind unerwartet hoch (3,10,42).

Das Hauptproblem der KMT ist die Abstoßungsreaktion der übertragenen immunkompetenten Zellen gegen den geschwächten Empfänger, genannt "graft-versus-host"-Reaktion (GvHR) (9,37,46). Sie tritt üblicherweise 8-20 Tage post transplantationem auf und manifestiert sich unter anderem durch Fieber, hämolytische Anämie, exfoliative Dermatitis, blutige Durchfälle, Hepatomegalie, irreversible Panzytopenie, Exitus (9,46,51). Auch einmalige Frischbluttransfusionen können eine schwere GvHR auslösen (20,40) oder sensibilisierend wirken, so daß es bei nachfolgender KMT sofort zur GvHR kommt (20,46). Bei vier von zehn erfolgten Bluttransfusionen in unserem Krankengut kam es zur GvHR, die in drei Fällen tödlich endete. Die GvHR zu vermeiden ist möglich durch Bestrahlung von Blutkonserven (7), Separation des Spenderknochenmarks durch diskontinuierliche Albumingradienten (8), Antilymphozytenserum (9) und chemotherapeutische Immunsuppression (9,35) (siehe Tab. 20 bis 23, S. 38 und 39).

Ist kein geeigneter Knochenmarkspender vorhanden, so kann durch Transplantation von fetaler Leber und Thymus oder Thymusepithel eine Restitution der Erkrankung versucht werden, insgesamt ist aber die immunologische Restitution, gemessen an der sich normalisierenden Thymushormonproduktion, eher gering (38). HONG und Mitarbeiter berichteten von einem Patienten, der nach alleiniger Thymusepithelverpflanzung sowohl eine normale T- als auch B-Zellfunktion entwickelte (26). Ebenso konnten O'REILLY und Mitarbeiter fetale Leber und Thymus erfolgreich transplantieren (41), insgesamt ist diese Therapiemöglichkeit noch im vorklinischen Stadium (38).

Knochenmarktransplantationen wurden bei drei unserer Patienten durchgeführt, die geringe Zahl ist unter anderem auf die geringe Anzahl geeigneter Spender zurückzuführen. In zwei Fällen wurde fetales Thymusgewebe transplantiert (siehe Tab. 24 und 25, S. 40).

Bevor eine Kausaltherapie möglich wird, müssen die Infektionen behandelt werden (22). Candidainfektionen sprechen je nach Ausbreitungsgrad evtl. auf Nystatin oder Amphotericin B an (22), Pneumocystis carinii-Infektionen konnten erfolgreich durch die empirische Gabe von Pyrimethamin und Sulfydiazin eingedämmt werden (31). Die Durchfälle sind meist trotz Keimbestimmung und gezielter antiinfektiöser Medikation therapieresistent, in diesem Zusammenhang bringen auch Gammaglobulininjektionen wenig Erfolg mit sich (22).

Jegliche Lebendimpfungen wie BCG, Polio, Masern sind streng kontraindiziert (7,22), da mit einer nekrotisierend-gangränösen Impfkrankheit gerechnet werden muß (11) (siehe Tab. 11 und 12, S. 32). Ursache ist die Unfähigkeit des SCID-Patienten, eine effiziente Immunantwort auf den lokal eintretenden Impfvirus aufzubauen, über Lymph- und Blutbahnen kommt es so zur lokalen Ausbreitung und systemischen Dissemination (11).

Zu wünschen wäre eine Isolation des erkrankten Kindes in völliger Keimfreiheit, wie es z.B. im "laminar air flow system" oder im Plastikisolierbettsystem (20) praktiziert wird. Bei positiver Familienanamnese sollte das Kind nach Schnitttentbindung oder im Falle bereits vorhandener Darmmikroflora nach Dekontamination durch nicht resorbierbare Antibiotika sofort in eine Isolierbetteinheit gebracht werden, da unter diesen Umständen ein normales Aufwachsen bis zur Einleitung einer möglichen Kausaltherapie erwartet wer-

den kann (20,39,48). Einige Autoren sind der Meinung, daß völlige Keimfreiheit die Transplantation nicht-kompatiblen Knochenmarks erlaube, zumindest sollte der Infektionsschutz in der Prä- und Posttransplantationsphase vollständig sein (20,48).

Die Prognose ohne kausale Therapie ist infaust. Die meisten Kinder sterben in den ersten sechs Lebensmonaten an einer pneumonischen Infektion (3,22), wie es auch durch unsere Ergebnisse gezeigt werden kann (siehe Tab. 4 bis 6, S. 26 bis 28; Tab. 9 und 10, S. 31).

Durch Transplantation von Knochenmark ist eine vollständige Restitution des Immunsystems möglich geworden (35,44), die leider jedoch mangels ausreichender Anzahl geeigneter Spender und unberechenbarer GvHR noch nicht routinemäßig eingesetzt werden kann (27,43). Eine neue Möglichkeit scheint die Transplantation haploidentischen, MLC-negativen Knochenmarks nach T-Zellelimination zu sein (42). Fetale Leber- und Thymustransplantationen und Thymusepithelgewebe haben die Erwartungen hinsichtlich der immunologischen Restitution nicht gänzlich zufriedenstellend erfüllt (28,47).

5. Z U S A M M E N F A S S U N G

Die vorliegende Arbeit stellt eine Zusammenstellung von 31, im Dr. von Haunerschen Kinderspital zu München behandelten Fällen mit angeborenem Immundefektsyndrom dar. Besonderer Wert wurde auf die Hervorhebung wichtiger, die Krankheit charakterisierende Merkmale gelegt. Näher untersucht wurden Angaben zur Pathogenese, Vererbung, Pathologie, Klinik, Diagnostik, Therapie und Prognose in Zusammenhang mit den im Schrifttum bekannten Fällen. Dadurch sollten dem Arzt außerhalb einer Spezialklinik Hinweise zur frühen Diagnostik eines SCID gegeben werden, um die Überlebenschancen eines solchen Kindes verbessern zu helfen.

Die SCID wird in den meisten Fällen autosomal-rezessiv oder X-chromosomal vererbt. Die genetische Beratung einer betroffenen Familie ist äußerst wichtig, da durch ADA-Mangel ausgelöste Erkrankungen pränatal diagnostiziert und heterozygote Träger erkannt werden können. Das männliche Geschlecht ist durch die beiden Vererbungstypen häufiger betroffen.

Kennzeichnend ist der Verlust der zellulären und humoralen Immunität, der in der hohen Infektanfälligkeit zum Ausdruck kommt. Die Krankheit beginnt in den ersten Lebensmonaten mit einem Gipfel im dritten Monat. Es werden vor allem Infektionen der oberen und unteren Luftwege beobachtet, sowie Durchfälle und Exantheme. Frühsymptom kann ein pertussuoider Husten sein, im Verlauf tritt fast obligatorisch eine interstitielle Pneumonie auf, deren Erreger zumeist *Pneumocystis carinii* ist. Die Durchfälle sind hartnäckig und therapieresistent, es kommt zur Dys- trophie des Säuglings. Typisch sind orale und perianale Candidainfektionen, die auf alle Organe übergreifen können.

Bei der körperlichen Untersuchung sind trotz rezidivierender Infektionen keine Lymphknoten tastbar, die Tonsillen in der Regel fehlend, die Milz nur selten vergrößert. Eine Hepatomegalie ist nicht ungewöhnlich. Im Röntgenbild fehlt typischerweise der Thymusschatten im Retrosternalraum.

Histologisch ist das gesamte lymphatische Gewebe dysplastisch, es fehlen Keimzentren; Lymphozyten und Plasmazellen sind nur vereinzelt zu entdecken. Der Thymus ist hypo- bis aplastisch, die gewebetypischen Hassalschen Körperchen fehlen (Ausnahme: schwere Atrophie).

Die Laborparameter sind charakteristisch verändert: Lymphopenie, niedrige Immunglobulinspiegel, fehlende B- und T-Lymphozyten. Alle Lymphozytenstimulationsteste fallen negativ aus.

Als Kausaltherapie steht die Knochenmarktransplantation mit am besten HLA-identischem, MLC-negativem Knochenmark zur Verfügung, es fehlt jedoch häufig ein geeigneter Spender. Gefürchtet ist die "graft-versus-host"-Reaktion, die nicht selten nach Transplantationen mit nur HLA-D-identischem Knochenmark und nach Bluttransfusionen auftritt. Alternativ bietet sich die Knochenmarktransplantation mit haploidentischem, MLC-inkompatiblem Knochenmark eines Elternteils an, die nach Elimination der fremden T-Lymphozyten zur immunologischen Restitution führt. Bei fehlendem Spender konnten fetale Leber und Thymusgewebe verpflanzt werden. Mit konventioneller, antiinfektiöser Therapie sterben die Kinder in den meisten Fällen im zweiten Lebensjahr.

Die symptomatische Therapie versagt häufig trotz bekanntem Erreger, einzig bei *Pneumocystis carinii* ist die Behandlung und vor allem die Prophylaxe mit Bactrim^R oder ähnlichem erfolgreich. Bis zur möglichen Kausaltherapie sollten die Kinder in keimfreier Umgebung aufwachsen, wie sie z.B. im Plastikisolierbettsystem verwirklicht ist.

6. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ASHERSON, G.L., WEBSTER, A.D.B., HUMPHREY, J.H.:
Diagnosis and treatment of immunodeficiency diseases. Blackwell Sc. Publ., Oxford, London, Edinburgh, Melbourne, (1980), S.157
2. BELOHRADSKY, B.H., HENNING, N., MARGET, W., FUDENBERG, H.H.: Adenosindesaminase-Mangel bei primären Immundefizienzen. Klin.Wschr. 54:1109 (1976)
3. BELOHRADSKY, B.H., DÄUMLING, S.: Epikrisen von 15 Familien und 36 Kindern mit angeborenen kombinierten Immundefekten. Monatsschr.Kinderheilkd. 132: 477 (1984)
4. BORTIN, M.M., RIMM, A.A.: Severe combined immunodeficiency disease. Characterization of the disease and results of transplantation. J.Am.Med.Ass. 238: 591 (1977)
5. BREMER, H., BAUER, I., BROCK, J.: Adenosin-Deaminase-Aktivität und Immundefekt. Allerg.Immunol. (Leipz.) 27:3 (1981)
6. BRETON, A., WALBAUM, R., BONIFACE, L., GOUEMAND, M., DUPONT, A.: Lymphocytophtisie avec dysgammaglobulinémie chez un nourrisson. Arch.Franc.Pédiat. 20:131 (1963)
7. BUCKLEY, R.M., MACQUEEN, J.M., WARD, F.E.: HLA antigens in primary immunodeficiency diseases. Clin. Immunol.Immunopathol. 7:305 (1977)

8. DICKE, K.A., TRIDENTE, G., BEKKUM, D.W. VAN: The selective elimination of immunologically competent cells from bone marrow and lymphatic cell mixtures. III. "In vitro" test for detection of immunocompetent cells in fractionated mouse spleen cell suspensions and primate bone marrow suspensions. Transplantation 8:422 (1969)
9. FÜLSCH, E.: Knochenmarktransplantation. Dtsch. med.Wschr. 97:1394 (1972)
10. FRIEDRICH, W., GOLDMANN, S.F., VETTER, U., FLIEDNER, T.M., HEYMER, B., PETER, H.H., REISNER, Y., KLEIHAUER, E.: Immunoreconstitution in severe combined immunodeficiency after transplantation of HLA-haploidentical, T-cell-depleted bone marrow. Lancet I:761 (1984)
11. FULGINITI, V.A., FEINGOLD, M.: Picture of the month. Progressive vaccinia in an infant with severe combined immunodeficiency. Am.J.Dis.Child 138:321 (1984)
12. GATTI, R.A., MEUWISSEN, H.J., ALLEN, H.D., HONG, R., GOOD, R.A.: Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. Lancet II:1366 (1968)
13. GELFAND, E.W., DOSCH, H.M.: Diagnosis and classification of severe combined immunodeficiency disease. Birth Defects 19:65 (1983)
14. GIBLETT, E.R., ANDERSON, J.E., COHEN, F., POLLARA, B., MEUWISSEN, H.J.: Adenosine-deaminase deficiency in two patients with severely impaired cellular immunity. Lancet II:1067 (1972)

15. GLANZMANN, E., RINIKER, P.: Essentielle Lymphocytophthise. Ein neues Krankheitsbild aus der Säuglingspathologie. Ann.paediat.(Basel) 175:1 (1950)
16. GOLDMANN, S.F.: Humane Leukozyten-Antigene (HLA) und Knochen-Mark-Transplantation (KMT). Klin.Pädiatr. 193:266 (1981)
17. GOOD, R.A., PETERSON, D.A., PEREY, D.J., FINSTAD, J., COOPER, M.D.: The immunological deficiency diseases of man. In: Immunologic deficiency diseases in man. Eds.:D. Bergsma,R.A. Good. National Foundation Press,New York, Vol. IV/1, (1968), S.17
18. GOSSEYE, S., DIEBOLD, N., GRISCELLI, C., NEZELOF, C.: Severe combined immunodeficiency disease: a pathological analysis of 26 cases. Clin.Immunol. Immunopathol. 29:58 (1983)
19. GRISCELLI, C.: Bone marrow transplantation in immunodeficiencies: Results from the European group. In: Bone marrow transplantation in Europe. Eds.: J.L. Touraine,E. Gluckman,C. Griscelli. II.Excerpta Medica,Amsterdam,Oxford,Princeton, (1981), S.233
20. HAAS, R.J., NIETHAMMER, D., DIETRICH, M., KLEIHAUER, E.: Diagnostik und Therapie primärer Immundefekte. Klin.Pädiat. 187:484 (1975)
21. HITZIG, W.H.: Immunoglobulin deficiencies. In: Pathology of immunoglobulins: Diagnostic and clinical aspects. Eds.:S.E. Ritzmann,S.C. Daniels. Liss. Inc., New York, (1982), S. 111

22. HITZIG, W.H.: The Swiss type of agammaglobulinemia.
In: Immunologic deficiency diseases in man. Eds.:
R.A. Good, D. Bergsma. Birth Defects: Original Article
Series 4:82 (1968)
23. HITZIG, W.H.: Primäre Immundefekte im Kindesalter.
Kinderärztl.Praxis 1:33 (1975)
24. HITZIG, W.H.: Schweres kombiniertes Immunmangel-
syndrom. In: Pädiatrie in Praxis und Klinik. Hrsg.:
K.D. Bachmann, H. Ewerbeck, G. Joppich, E. Kleihauer, E.
Rossi, E.R. Stalder. Georg Thieme Verlag, Stuttgart,
Berlin, New York, Band II, (1980), S.11.48
25. HITZIG, W.H., BIRO, Z., BOSCH, H., HUSER, H.J.:
Agammaglobulinämie und Alynphozytose mit Schwund des
lymphatischen Gewebes. Helv.paediat.Acta 13:551
(1958)
26. HONG, R., SANTOSHAM, M., SCHULTE-WISSERMANN, H.,
HOROWITZ, S., HSU, S.H., WINKELSTEIN, J.A.: Re-
constitution of B- and T-lymphocyte function in se-
vere combined immunodeficiency disease after trans-
plantation with thymic epithelium. Lancet II:1270
(1976)
27. HOROWITZ, S.D., GROSHONG, T., BACH, F.H., HONG, R.:
Treatment of severe combined immunodeficiency with
bone marrow from an unrelated, mixed-leucocyte-cul-
ture-non-reactive donor. Lancet II:431 (1975)
28. IWATA, T., INCEFY, G.S., GOOD, R.A., CUNNINGHAM-
RUNDLES, S., DARDENNE, M., KAPOOR, N., KIRKPATRICK,
D., O'REILLY, R.J.: Circulating thymic hormone lev-
els in severe combined immunodeficiency. Clin.Exp.
Immunol. 53:1(1983)

29. JARVIS, W.R., MIDDLETON, P.J., GELFAND, E.W.: Significance of viral infections in severe combined immunodeficiency disease. *Pediatr.Infect.Dis.* 2: 187 (1983)
30. KARITZKY, D.: Schwere kombinierte Immundefektsyndrome. In: *Lehrbuch der Kinderheilkunde*. Hrsg.: W. Keller, A. Wiskott. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 5. Auflage, (1984), S.16.17
31. KIRBY, H.B., KENAMORE, B., GUCKIAN, J.K.: *Pneumocystis carinii* treated with pyrimethamin and sulfadiazine. *Ann.Int.Med.* 75:505 (1971)
32. KLEIHAUER, E.: Der angeborene schwere Immundefekt. *Pädiat.Praxis* 26:395 (1982)
33. KONING, J. DE, DOOREN, L.J., BEKKUM, D.W. VAN, ROOD, J.J. VAN, DICKE, K.A., RADL, J.: Transplantation of bone-marrow cells and fetal thymus in an infant with lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* I:1223 (1969)
34. LINCH, D.C., LEVINSKY, R.J., RODECK, C.H., MACLENNAN, K.A., SIMMONDS, H.A.: Prenatal diagnosis of three cases of severe combined immunodeficiency: severe T cell deficiency during the first half of gestation in fetuses with adenosine deaminase deficiency. *Clin. Exp.Immunol.* 56:223 (1984)
35. LOHRMANN, H.-P.: Experimentelle und klinische Aspekte der Knochenmarktransplantation. *Blut* 31:389 (1975)
36. NEZELOF, C., JAMMET, M.L., LORTHOLARY, P., LABRUNE, B., LAMY, M.: L'hypoplasie héréditaire du thymus. Sa place et sa responsabilité dans une observation d'aplasie lymphocytaire, normoplasmodocytaire et normoglobulinémique du nourrisson. *Arch.Franc.Pédiat.* 21: 897 (1964)

37. NIETHAMMER, D.: Treatment of severe combined immunodeficiency by transplantation. Blut 42:137 (1981)
38. NIETHAMMER, D.: Kombinierte Immundefekte: Natur und Behandlung. Blut 31:391 (1975)
39. NIETHAMMER, D., BIENZLE, U., KLEIHAUER, E.: Knochenmarktransplantation. Klin.Pädiat. 189:70 (1977)
40. OEHME, J., RITTER, J.: Behandlung von Immundefekten bei Kindern. Dtsch.med.Wschr. 100:624 (1975)
41. O'REILLY, R.J., PAHWA, R., SORELL, M., KAPOOR, N., KAPADIA, A., KIRKPATRICK, D., POLLACK, M., DUPONT, B., INCEFY, G., IWATA, T., GOOD, R.A.: Transplantation of foetal liver and thymus in patients with severe combined immunodeficiencies. In: The immune system: Functions and therapy of dysfunction. Eds.: G. Doria, A. Eshkol. Academic Press, London, New York, (1980), S.241
42. O'REILLY, R.J., KAPOOR, N., KIRKPATRICK, D., CUNNINGHAM-RUNDLES, S., POLLACK, M.S., DUPONT, B., HODES, M.Z., GOOD, R.A., REISNER, Y.: Transplantation for severe combined immunodeficiency using histoincompatible parenteral marrow fractionated by soybean agglutinin and sheep red blood cells: experience in six consecutive cases. Transplant. Proc. 15:1431 (1983)
43. PICKERING, R.J., POLLARA, B., MEUWISSEN, H.J.: Meeting report: workshop on severe combined immunological deficiency disease and adenosin-desaminase deficiency. Clin.Immunol.Immunopathol. 3:301 (1974)

44. RUBINSTEIN, A., ROSSI, E., SPECK, B., JEANNET, M.: Knochenmarktransplantation mit immunologischer Restitution. Pädiat.FortbildK.Praxis 35:88 (1972)
45. SIEGAL, F.P., PAHWA, S., PAHWA, R.: Severe combined immunodeficiency. In: Infections in the abnormal host. Ed.:M.H. Grieco. Yorke Medical Books, (1979), S.149
46. SPECK, B.: Heutiger Stand der klinischen Knochenmarktransplantation. Schweiz.Rundschau Med.(PRAXIS) 63: 1459 (1974)
47. STIEHM, E.R., FULGINITI, V.A.(Eds.): Immunologic disorders in infants and children. W.B. Saunders Comp., Philadelphia,London,Toronto, 2nd ed, (1980), S.291
48. TELLER, W.M.: Zur Systematik, Diagnostik und Therapie angeborener (primärer) Immuninsuffizienzen. Dtsch. med.Wschr. 96:1139 (1971)
49. TOBLER, R., COTTIER, H.: Familiäre Lymphopenie mit Agammaglobulinämie und schwerer Moniliasis. Die "essentielle Lymphocytophthise" als besondere Form der frühkindlichen Agammaglobulinämie. Helv.paediat. Acta 13:313 (1958)
50. TRENTIN, J.J. FAHLBERG, W.J.: An experimental model for studies of immunologic competence in irradiated mice repopulated with "clones" of spleen cells. In: Conceptual advances in immunology and oncology. Ed.: Hoeber. Medical Division,Harper and Row,New York, (1963), S.66
51. WHO: Meeting report: Primary immunodeficiency diseases. World Health Organization. Clin.Immunol.Immunopathol. 28:450 (1983)

Für die Überlassung des Themas, die wertvollen Ratschläge und die Durchsicht der Arbeit schulde ich Herrn Prof. Dr. B. H. Belohradsky besonderen Dank.

L E B E N S L A U F

Name: Pömp, geb. Kreuzer
Vorname: Eva
Geburtsdatum: 2. Januar 1951 als drittes Kind
Geburtsort: Füssen/Ostallgäu
Eltern: Prof. Dr. Gustav Kreuzer und Ehefrau
Ilse, geb. Georgii
Abitur: Juni 1971 an dem Nymphenburger Gymnasium
München, Neusprachliches Gymnasium
Studium: November 1974 bis Oktober 1982 Studium
der Medizin an der Ludwig Maximilians-
Universität in München
Famulaturen: 1979 Innere Medizin in Klinik, München
1979 Facharzt für Gynäkologie, München
1980 Chirurgie in Klinik, München
1980 Internist, München
Praktisches
Jahr : Oktober 1981 bis August 1982
1. Innere Medizin - Westkrankenhaus
Augsburg
2. Chirurgie - Klinikum Großhadern
3. Wahlfach Radiologie - Klinikum Groß-
hadern
Staatsexamen: 28. Oktober 1982 Abschluß des Medizin-
studiums mit dem 3. Teil der Ärztlichen
Prüfung
21. Dezember 1982 Approbation als Ärztin
durch das Bayerische Staatsministerium
des Innern

Am 20. Mai 1983 heiratete ich Herrn Kurt
Pömp, Arzt. Seit dem 28. Mai 1984 haben
wir Karoline Marie.



